

• 综 述 •

长链非编码 RNA 参与中药活性成分抗肺癌的研究进展^{*}

吴唐维^{1,2}综述, 卢忠心^{1,2,3△}审校

1. 湖北中医药大学药学院, 湖北武汉 430065; 2. 华中科技大学同济医学院附属武汉
中心医院检验科, 湖北武汉 430014; 3. 湖北省武汉市肿瘤研究所, 湖北武汉 430014

摘 要:肺癌的发病率和病死率均位于恶性肿瘤的首位, 寻找新的防治策略已刻不容缓。中药活性成分因其安全、天然的特性而备受关注, 但其抗肺癌机制仍待阐明。该文主要介绍几种中药活性成分通过调控长链非编码 RNA 发挥其抗肺癌作用, 包括紫杉醇、表没食子儿茶素没食子酸酯、姜黄素、白藜芦醇、水飞蓟素和血根碱等, 为中药活性成分抗肺癌作用提供了新的分子机制和理论基础。

关键词: 中药活性成分; 长链非编码 RNA; 肺癌; 研究进展

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.16.018 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2021)16-2006-04 **文献标志码:**A

Research progress of long non coding RNA involved in active components of traditional Chinese medicine against lung cancer^{*}

WU Tangwei^{1,2}, LU Zhongxin^{1,2,3△}

1. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China;
2. Department of Clinical Laboratory, the Central Hospital of Wuhan Affiliate to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430014, China; 3. Cancer Research Institute of Wuhan, Wuhan, Hubei 430014, China

Abstract: The incidence and mortality of lung cancer are in the first place of malignant tumor, and it is urgent to find new prevention and treatment strategies. The active components of traditional Chinese medicine have attracted much attention due to their safety and natural properties, but their anti-lung cancer mechanisms are still to be clarified. This article mainly introduced the anti-lung cancer effect of several active components of traditional Chinese medicine by regulating long non coding RNA, including paclitaxel, epigallocatechin gallate, curcumin, resveratrol, silymarin and hemagline, aiming at providing new molecular mechanisms and theoretical basis for the anti-lung cancer effect of the active components of Chinese medicine.

Key words: active components of traditional Chinese medicine; long non coding RNA; lung cancer; research progress

肺癌是当今世界对人类健康和生命威胁最严重的肿瘤之一^[1]。在肺癌的治疗过程中, 中药配合传统放化疗能明显缓解药物的不良反应, 提高治疗效果^[2], 因此, 研究中药活性成分抗肺癌的分子机制意义重大。长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类长度超过 200 个核苷酸的、不编码蛋白质的 RNA^[3]。随着 lncRNA 研究的深入, lncRNA 在肿瘤发生和发展中扮演的癌基因或抑癌基因角色也逐渐明朗^[4-5]。lncRNA 在肺癌中也可作为一种重要的分子标志物^[6]。本文从 lncRNA 水平出发, 介绍几种中药活性成分介导 lncRNA 抗肺癌的研究进展。

1 lncRNA 的生成和作用机制

1.1 lncRNA 的生成 lncRNA 通常由 RNA 聚合酶 II 转录生成, 存在不同的剪接转录本, 主要位于细胞核或细胞质中, 其序列一般具有低保守性, 且 lncRNA 的生成具有组织和时空特异性^[7]。

1.2 lncRNA 的作用机制 lncRNA 的转录本众多, 作用机制非常复杂。根据目前的研究, lncRNA 的作用机制主要有以下几种: (1) 表观遗传调控。lncRNA 可介导染色质重构及组蛋白修饰或抑制 RNA 聚合酶 II, 影响下游基因表达。(2) 转录水平调控。lncRNA 可作为信号分子或诱饵分子, 促进或抑制基因表达;

^{*} 基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2015CFA078); 湖北省武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WX18Y11)。

[△] 通信作者, E-mail: lzx71@yahoo.com。

本文引用格式: 吴唐维, 卢忠心. 长链非编码 RNA 参与中药活性成分抗肺癌的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(16): 2006-2009.

lncRNA 可作为支架分子,携带其效应蛋白至特定的 DNA 序列,通过顺式或反式作用调控邻近或远处的基因表达。(3)转录后水平调控。lncRNA 与编码蛋白基因的转录本形成互补双链,干扰 mRNA 的剪切,或在 Dicer 酶的作用下产生内源性 siRNA;lncRNA 可作为 miRNA 海绵,逆转 miRNA 对其靶基因的抑制;lncRNA 也可作为小分子 RNA 的前体分子,间接影响其靶基因的表达;lncRNA 与特定蛋白质结合,调节相应蛋白的活性或改变蛋白的细胞定位^[4]。

2 lncRNA 在中药活性成分抗肺癌中的作用

我国中药发展历史悠久,且资源丰富,但多成分、多靶点、多效应的特征使中药药理作用尤其复杂,在一定程度上限制了中药的临床应用,深入阐明中药的作用机制,可以为中药的临床推广打下坚实的理论基础。近年来有研究表明,lncRNA 介导了中药活性成分抗肿瘤的作用^[8-10]。本文在前人的基础上,聚焦于肺癌,总结通过改变 lncRNA 表达谱来起到抗肺癌作用的中药活性成分,包括紫杉醇、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、姜黄素、白藜芦醇、水飞蓟素和血根碱等。

2.1 紫杉醇 紫杉醇是 1971 年从太平洋红豆杉的树皮中分离得到的一种二萜类生物碱成分,是一种有效的植物抗癌药物。XU 等^[11]报道,紫杉醇通过上调 lncRNA MEG3/p53 通路来抑制肺癌细胞增殖,促进肺癌细胞凋亡。紫杉醇处理后,lncRNA MEG3 和 p53 表达上调,抑制 lncRNA MEG3 能明显抵抗紫杉醇对细胞的杀伤作用,而过表达 lncRNA MEG3 能明显促进细胞凋亡,同时增加其下游 p53 的表达,说明紫杉醇通过 lncRNA MEG3/p53 通路发挥其抗肺癌作用。lncRNA ENST00000500843 在肺癌细胞中表达明显降低,并且在紫杉醇耐药的肺癌细胞中表达更低,低表达的 lncRNA ENST00000500843 能明显抑制 A549 细胞的凋亡,同时促进 A549 对紫杉醇耐药。lncRNA ENST00000500843 可能是一种有用的肺癌诊断标志物,也是细胞是否对紫杉醇耐药的 1 项预测指标^[12]。在肺腺癌细胞中,lncRNA ANRIL 作为一种潜在的致癌基因被上调,其通过增加聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的剪接活化和 B 淋巴细胞瘤 2 的表达来增加肺腺癌细胞对紫杉醇的耐药,这些发现使 lncRNA ANRIL 成为肺腺癌患者紫杉醇化疗的新靶点^[13]。另外,抑制 lncRNA NEAT1 和 KCNQ1OT1 能减弱肺癌细胞对紫杉醇的耐药作用,说明 lncRNA NEAT1 和 KCNQ1OT1 在肺癌细胞紫杉醇耐药过程中发挥了重要作用^[14-15],见图 1。

2.2 EGCG EGCG 是一种主要存在于绿茶中的儿茶素。有研究表明,EGCG 可以调节肿瘤细胞的多种细胞信号通路^[16]。HU 等^[17]报道,EGCG 处理肺癌

细胞后,与对照组比较,分别有 960 个 lncRNA 和 1 434 个 mRNA 发生了明显变化,这些异常表达的 RNA 分子很多都参与到细胞的有丝分裂过程中, RNA 表达谱改变的研究为探讨 EGCG 抗肺癌的机制提供了新思路。铜离子转运蛋白 CTR1 能促进肺癌细胞对顺铂的内化作用。JIANG 等^[18]研究发现,在肺癌细胞中,EGCG 能上调 lncRNA NEAT1,上调的 NEAT1 可以抑制 miR-98-5p,减弱其对靶基因 CTR1 的抑制作用,最终提高 CTR1 来增加肺癌细胞对顺铂的敏感性(图 1)。JIANG 等^[18]研究团队发现,在肺癌干细胞中,lncRNA NEAT1 表达上调,CTR1 表达下调,而 EGCG 能通过抑制 lncRNA NEAT1 的表达,同时上调 CTR1 的表达来抑制肺癌干细胞特性^[19]。

2.3 姜黄素和白藜芦醇

2.3.1 姜黄素 姜黄素是从姜黄的根茎中提取的活性成分,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化应激等多种药理作用。姜黄素能通过抑制 lncRNA UCA1 发挥其促进肺癌细胞凋亡的作用,姜黄素处理肺癌细胞后,lncRNA UCA1 表达下调,其间接抑制了 Wnt 信号通路和 mTOR 信号通路的相关蛋白,最终促进肺癌细胞的凋亡^[20]。

2.3.2 白藜芦醇 白藜芦醇是一种天然多酚化合物,存在于各种植物和草药中,蓝莓、覆盆子、桑葚和葡萄皮中均有。白藜芦醇对 lncRNA 的调控作用为肺癌的药物治疗开辟了新的途径。白藜芦醇处理的肺癌细胞中,分别有 21 个 lncRNA 明显上调,19 个 lncRNA 明显下调,在肺癌细胞系和组织中均高表达的 lncRNA AK001796,经白藜芦醇处理后明显下调,下调的 lncRNA AK001796 能使肺癌细胞阻滞在 G0/G1 期,抑制细胞的增殖,所以白藜芦醇是通过下调癌基因性 lncRNA AK001796 来发挥其抑制肺癌细胞增殖的作用。刘斌斌等^[21]研究发现,白藜芦醇可降低 A549 细胞中 lncRNA BC043009 的表达水平,降低的 lncRNA BC043009 能抑制 A549 细胞的增殖,其推断 lncRNA BC043009 在白藜芦醇抑制人肺癌 A549 细胞生长过程中可能发挥重要作用(图 1)。

2.4 水飞蓟素和血根碱

2.4.1 水飞蓟素 水飞蓟素是指从菊科草本植物水飞蓟果实及种子中提取的一类二氢黄酮醇与苯丙素衍生物缩合而成的黄酮木脂素类成分,水飞蓟素具有治疗多种癌症的潜力,包括肺癌^[22]。在膀胱癌中,水飞蓟素能明显抑制癌基因性 lncRNA、HOTAIR 和 ZFAS1,而对 MALAT1、MEG3 和 GAS5 没有影响,因此,水飞蓟素可能通过调节癌基因性 lncRNA 来发挥其对膀胱癌的抑制作用^[23]。癌基因性 HOTAIR 在肺癌患者组织和细胞系中也呈高表达,那么水飞蓟素是否能通过抑制 HOTAIR 来抑制肺癌亟待研究。

2.4.2 血根碱 血根碱主要存在于白屈菜的全草、紫堇的块根、博落回的全草、血水草的地上部分,为罂粟科植物博落回的提取物博落回生物总碱中的主要有效成分之一。血根碱是一种具有抗菌、抑菌、抗炎、抗肿瘤活性的生物碱,该生物碱对非小细胞肺癌等肿瘤具有明显抗性^[24]。在上皮性卵巢癌中,血根碱能通过上调抑癌性 lncRNA CASC2 的表达,从而间接影响其下游基因的表达,最终发挥血根碱抑制卵巢癌细胞侵袭转移,促进细胞凋亡的作用^[25]。lncRNA CASC2 作为肿瘤抑制因子,其在肺癌细胞中明显下调,那么血根碱是否能通过上调 CASC2 来发挥其抗肺癌作用也有待研究。

此外,还有一些抗肺癌的中药活性成分,包括黄芪多糖、隐丹参酮和黄连素等,lncRNA 是否介导了上述中药的抗肺癌作用也值得探讨。

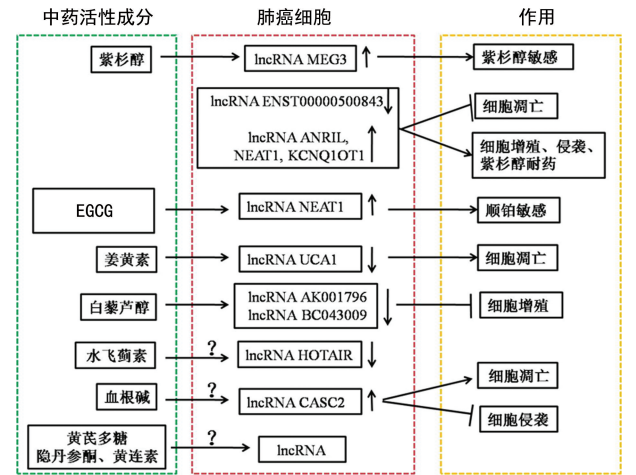


图 1 中药活性成分介导 lncRNA 对肺癌的影响

3 小 结

lncRNA 因其具有潜在的癌基因或抑癌基因作用而被认为是抗癌研究的重要靶点,在科研领域,反义寡核苷酸、RNAi 技术、小分子抑制剂等已被用于对 lncRNA 的靶向治疗,靶向致癌或抑癌性 lncRNA,将为癌症提供新的可替代的治疗策略。中药活性成分作为天然提取物,其能明显抑制肺癌细胞的增殖、侵袭转移和血管生成,增加肺癌药物治疗的灵敏度,但目前研究的关于 lncRNA 参与中药活性成分抗肺癌的作用机制还只是冰山一角。中药活性成分是否能够通过调节 lncRNA 的拷贝数、lncRNA 亚细胞定位和蛋白结合能力来抑制肺癌的发生和发展还有很大探索空间,值得深入挖掘。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
[2] ZHANG X W, LIU W, JIANG H L, et al. Chinese herbal medicine for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Chin Med,

2018, 46(5): 923-952.
[3] KUNG J T, COLOGNORI D, LEE J T. Long noncoding RNAs: past, present, and future[J]. Genetics, 2013, 193(3): 651-669.
[4] YAO R W, WANG Y, CHEN L L. Cellular functions of long noncoding RNAs[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(5): 542-551.
[5] BHAN A, SOLEIMANI M, MANDAL S S. Long noncoding RNA and cancer: a new paradigm[J]. Cancer Res, 2017, 77(15): 3965-3981.
[6] 任彦妮. lncRNA 在肺癌中作为分子标志物的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(68): 107-110.
[7] MATTICK J S, RINN J L. Discovery and annotation of long noncoding RNAs[J]. Nat Struct Mol Biol, 2015, 22(1): 5-7.
[8] MISHRA S, VERMA S S, RAI V, et al. Long non-coding RNAs are emerging targets of phytochemicals for cancer and other chronic diseases[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(10): 1947-1966.
[9] WANG M, JIANG S, YU F, et al. Noncoding RNAs as molecular targets of resveratrol underlying its anticancer effects[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(17): 4709-4719.
[10] 孙海榕, 王璐瑜, 王忠鑫. 白藜芦醇苷通过抑制长链非编码 RNA HULC 表达抑制肝癌 SMMC-7721 和 HepG2 细胞的增殖和侵袭[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2016, 32(5): 561-568.
[11] XU J, SU C, ZHAO F, et al. Paclitaxel promotes lung cancer cell apoptosis via MEG3-P53 pathway activation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 504(1): 123-128.
[12] TIAN X, GAO S, LIU Y, et al. Long non-coding RNA ENST00000500843 is downregulated and promotes chemoresistance to paclitaxel in lung adenocarcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 18(4): 3716-3722.
[13] XU R, MAO Y, CHEN K, et al. The long noncoding RNA ANRIL acts as an oncogene and contributes to paclitaxel resistance of lung adenocarcinoma A549 cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(24): 39177-39184.
[14] LI B, GU W, ZHU X. NEAT1 mediates paclitaxel-resistance of non-small cell of lung cancer through activation of Akt/mTOR signalling pathway[J]. J Drug Target, 2019, 27(10): 1061-1067.
[15] REN K, XU R, HUANG J, et al. Knockdown of long non-coding RNA KCNQ1OT1 depressed chemoresistance to paclitaxel in lung adenocarcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 80(2): 243-250.
[16] RAHMANI A H, AL SHABRMI F M, ALLEMAILEM K S, et al. Implications of green tea and its constituents in the prevention of cancer via the modulation of cell signalling pathway[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 925640.
[17] HU D L, WANG G, YU J, et al. Epigallocatechin-3-gallate modulates long noncoding RNA and mRNA expression pro-

- files in lung cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(3): 1509-1520.
- [18] JIANG P, WU X, WANG X, et al. NEAT1 upregulates EGCG-induced CTR1 to enhance cisplatin sensitivity in lung cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 43337-43351.
- [19] JIANG P, CHEN A, WU X, et al. NEAT1 acts as an inducer of cancer stem cell-like phenotypes in NSCLC by inhibiting EGCG-upregulated CTR1[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(6): 4852-4863.
- [20] WANG W H, CHEN J, ZHANG B R, et al. Curcumin inhibits proliferation and enhances apoptosis in A549 cells by downregulating lncRNA UCA1[J]. Pharmazie, 2018, 73(7): 402-407.
- [21] 刘斌斌, 韩志远, 蒋义国. 白藜芦醇抑制人肺癌 A549 细胞生长过程中长链非编码 RNA BC043009 的作用[J]. 现代预防医学, 2013, 40(7): 1313-1322.
- [22] COROMINAS-FAJA B, OLIVERAS-FERRAROS C, CUYAS E, et al. Stem cell-like ALDH (bright) cellular states in
- EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a novel mechanism of acquired resistance to erlotinib targetable with the natural polyphenol silibinin[J]. Cell Cycle, 2013, 12(21): 3390-3404.
- [23] IMAI-SUMIDA M, CHIYOMARU T, MAJID S, et al. Silibinin suppresses bladder cancer through down-regulation of actin cytoskeleton and PI3K/Akt signaling pathways[J]. Oncotarget, 2017, 8(54): 92032-92042.
- [24] WEI G, XU Y, PENG T, et al. Sanguinarine exhibits anti-tumor activity via up-regulation of fas-associated factor 1 in non-small cell lung cancer[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2017, 31(8): 14-19.
- [25] ZHANG S, LENG T, ZHANG Q, et al. Sanguinarine inhibits epithelial ovarian cancer development via regulating long non-coding RNA CASC2-EIF4A3 axis and/or inhibiting NF-kappaB signaling or PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 302-308.
- (收稿日期: 2020-10-02 修回日期: 2021-03-28)
- 综 述 •

基于质谱技术的外泌体蛋白质组学在肿瘤诊断中的研究进展*

杨 柳¹, 张 勇², 童学东³综述, 邓 昆^{1△}审校
重庆医科大学附属第三医院检验科, 重庆 401120

摘 要: 外泌体是一类参与多种生理病理过程的细胞间信息交流载体, 其脂质双分子层结构能有效维护所携带的生物信息分子的稳定性。因此, 外泌体相对于血清、血浆等更加适合于组学研究, 如蛋白质组学、转录组学及代谢组学等。随着质谱技术的不断发展, 蛋白质作为诸多生物功能的直接执行者受到越来越多的关注, 尤其是外泌体内的蛋白质及其生物功能。外泌体用于蛋白质组学的研究有助于阐明肿瘤的发生和发展机制, 进而寻找特异性的肿瘤标志物和可用于精准治疗的靶点。

关键词: 外泌体; 蛋白质组学; 质谱技术; 肿瘤标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.16.019

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2021)16-2009-07

文献标志码: A

Research progress of exosomal proteomics in cancer diagnosis based on mass-spectrometric technique*

YANG Liu¹, ZHANG Yong², TONG Xuedong³, DENG Kun^{1△}

Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China

Abstract: As carriers of intercellular communication, exosomes are involved in the occurrence and development of a series of physiological and pathological processes. Exosomes have lipid bilayer structure which can effectively protect the stability of bioinformatics molecules inside. Therefore, compared with serum and plasma, exosomes are more conducive to omics research, such as proteomics, transcriptomics and metabolomics. With the development of mass-spectrometric technique, proteins, as the direct executor of many biological functions, have attracted much more attentions, especially the proteins in exosomes and their biological functions.

* 基金项目: 重庆市渝北区科技计划项目[2019(工业)17]; 2017 重庆市卫生和计划生育委员会医学科科研项目(2017ZDXM031)。

△ 通信作者, E-mail: dengkun@hospital.cqmu.edu.cn.

本文引用格式: 杨柳, 张勇, 童学东, 等. 基于质谱技术的外泌体蛋白质组学在肿瘤诊断中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(16): 2009-2015.